FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960

N° 795

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ROST Liliane

Née à Strasbourg (Bas-Rhin) le 22 Mai 1932

Présentée et soutenue publiquement le 1960

PLACE D'UN NARCOTIQUE PUR EN ANESTHESIE : L'HEMINEURINE

Président : M. SENEQUE - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ROST Liliane

Née à Strasbourg (Bas-Rhin) le 22 Mai 1932

Présentée et soutenue publiquement le

PLACE D'UN NARCOTIQUE PUR EN ANESTHESIE : L'HEMINEURINE

Président : M. SENEQUE - Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SERMENT D'HYPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS .

DOYEN..... Léon BINET (Membre de l'Institut)
ASSESSEUR..... Jean VERNE

I- PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER G.
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS A.
Anatomie Pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN J.
Bactériologie	FASQUELLE R.
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY BERT
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Inst. G. ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique cardiologique Broussais	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	QUENU (J.)
(Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
(St-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpétrière	MOULONGUET (P
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	ALAJOUANINE (T)
Biochimie Médicale (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA G.
Biologie Médicale (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE F.

Cliniques Médicales	(Boucicaut	LENEGRE J.
	(Broussais	GENNES (L.de)
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SOULIE (P.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		M. DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture (St-Vincent de Paul)		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique Urologique (Cochin)		FEY (B)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		SEZE (S. de)
Histologie		VERNE (J)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventine		JOANNON (P
Médecine du travail		DESOILLE (H)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie		GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J)
Physiologie		BINET (L)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D)
Physique médicale		DOGNON (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale		LEGER
Thérapeutique		BROUET (G)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie..... (CABROL (C)
(COUINAUD (C)
(OLIVIER (G)

Anatomie pathologique (GAUTHIER VILLARDS (Mlle P) pr. s. ch.
(BUSSER (F)
(GOUYGOU (Ch)
(ORCEL (L)
(PAILLAS (J)

Anesthésiologie.... VOURC'H (G)

Bactériologie.... (NEVOT (A.) pr.s.ch.
(BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D)
(TOURNIER (P.)

Biochimie médicale (DESGREZ (P.) pr.s.ch.
(POLONOVSKI (J.) m.conf.

Biologie appliquée à l'Educ.Phys. et sports : PLAS F.

Biologie médicale... BOURLIERE (F.) m. conf.

Carcinologie.... (DENOIX (P)
(MATHE (G)

DERmato-syphiligraphie... DUPERRAT (B)

Electro-radiologie... LEDOUX LEBARD (G)

Embryologie... TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

Hématologie..... (BILSKI-PASQUIER (G)
(DAUSSET (J.)

Histologie..... (COUJARD (R.) pr.s.ch.
(MAROIS (M.)
(RACADOT (J.)

Hydrologie..... CORNET (A.)

Hygiène.... (BOYER (J.) pr. s. ch.
(CORRE-HURST (Mme L.)

Maladies infectieuses... (BASTIN (R)
(DUPONT (V.)

Médecine légale..... (DEROBERT (L.) pr.s.ch.
(HADENGUE (A.)
(FOURNIER (E.)
(GUENIOT (M.)

Médecine du travail..... ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie..... DAVID (M.)
Neurologie..... LHERMITTE (F.)

Obstétrique..... (GRANJON (A.)
(HERVET (E.)
(LE LORIER (G.)
(MORIN (P.)
(MUSSET (R.)
(ROBEY (M.)
(THOYER-ROZAT (J.)

Ophtalmologie.... (BREGEAT (P.)
(SARAUX (H.)

Orthopédie..... (JUDET (R.)
(RAMADIER (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie... DEBAIN (J.)

Parasitologie..... (BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.
(CHABAUD (A.)

Pathologie chirurgicale..... (BARCAT (J.)
(BINET (J.P.)
(CAUCHOIX (J.)
(CHATELIN (C.L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GERMAIN (A.)
(LAURENCE (G.) agr.per.
(LORTAT-JACOB (J.L.)
(LOYGUE (J.
(MERCADIER
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)

Pathologie exotique.... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale.... (CROSNIER (J.)
(HARTMANN (L)
(LOEPER (J)
(MAURICE (J)
(
(RICHET (G.)

Aus

Pathologie médicale..... (AUSSANNAIRE (M)
(BOUR (H)
(BOUVIER (J)
(BOUVRAIN (Y)
(BRICAIRE (H)
(BRISSAUD (H)
(BROCARD (H)
(BUGE (A)
(CASTAIGNE (P) m.conf.
(GATINAT (J)
(CONTAMIN (F)
(OOURY (C)
(FREZAL (J)
(HOUSSET (E)
(LAROCHE (Cl.)
(LESOBRE (R)
(MACREZ (C)
(NICK (J)
(PEQUIGNOT (H) m.conf.
(ROYER (P)
(WOLFROMM (R)

Pédiatrie-Puériculture..... (JOSEPH (R)
(MANDE (R)
(MOZZICONACCI (P)
(POLONOVSKI (C)
(ROSSIER (A)

Pharmacologie..... (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie..... (PARROT (J.) pr.s.ch.
(DEJOURS (P.)

Physique médicale..... GOUGEROT (L) m.conf.
KELLERSHOHN

Pneumo-phtisiologie... KREIS (B.)

Psychiatrie..... PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile... DUCHE (D)

Rhumatologie..... DELBARRE (F)

Stomatologie..... (CERNEA (P)
(CHAPUT (Mme) m.c.agr.
(GRELLET (M.)

Thérapeutique..... (CHASSAGNE (P.)
(LAMOTTE (M.)

Urologie..... QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

--

Clinique Chirurgicale
(ABOULKER (P)
(AMELINE (A)
(HUGUIER (J)
(OLIVIER (C)
(PADOVANI (P)
(POILLEUX (F)
(ROUX (M)
(VERNE (J.M.)

Clinique médicale
(BOUDIN (G)
(CONTE (M)
(DOMART (A)
(PERRAULT (M)
(RAMBERT (P)
(THIEFFRY (S)
(TURIAF (J)

Clinique Obstétricale...
(GRASSET (J)
(LEPAGE (F)
(MAYER (M)
(RAVINA (J)

Clinique ophtalmologique... DESVIGNES (P), OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique... MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture... LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique... BARUK (H)
Clinique urologique KUSS (R)
Médecine légale GAULTIER

IV- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale.. ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale.. RUDLER (J) pr.s. ch.

Secrétaire général de la Faculté... M. LENA (J)
Secrétaires... Mme BEURLAND (H), Mlle CHAINTREUIL (G) Mlle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.. Dr HAHN (A)
Conservateurs... Mlles DUMAITRE (P) GOICHON (A.M)
Bibliothécaires... Mme CONTET (J.) Mlles LAURENT (H), LE NOIR (G)
QUIEVREUX (E)

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SENEQUE

Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie
Professeur à la Faculté de Paris
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de Service Chirurgical à l'Hôpital de Vaugirard
Officier de la Légion d'Honneur

Pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse. Le sujet de ce travail a été en grande partie élaboré dans son service. Qu'il accepte tous nos remerciements pour sa grande bienveillance.

A Monsieur le Docteur DUFOUR

Chirurgien des Hôpitaux
Chef du Service d'Urologie de l'Hôpital Tenon.
Directeur Scientifique de l'Amphithéâtre d'Anatomie des Hôpitaux de Paris.

En témoignage reconnaissant pour le travail qu'il m'a permis d'accomplir dans son service.

A Monsieur le Docteur HUGUENARD

Médecin Adjoint d'Anesthésiologie.

Qui a bien voulu nous confier le sujet de ce travail. Nous ne le remercierons jamais assez pour sa bienveillance et pour son aide. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour les conseils si précieux qu'il nous a prodigués.

A Mademoiselle le Docteur GEMPTEL

Médecin Attaché d'Anesthésiologie

Qué nous remercions pour toute la sympathie et la bienveillance qu'elle nous a témoignées, et pour l'enseignement qu'elle nous a prodigué.

A nos Maîtres de Spécialité.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine.

"Les termes d"Anesthésie Générale" sont devenus, "dans notre langue qui se veut précise, très vagues, et "désignent des méthodes dont les buts, les points d'action, "les résultats et les indications sont parfois fort diffé- "rents" (P. HUGUENARD).

Ceci s'explique par le fait même que les drogues utilisées, souvent complexes, possèdent aussi des actions divergentes : d'où les confusions, les néologismes possibles.

C'est ainsi qu'un neuroplégique peut donner cliniquement une ataralgésie, qu'un narcotique peut être doué d'une certaine action analgésique, qu'un analgésique est certainement un appoint à la narcose, qu'une analgésie totale, vaut dans certains cas une neuroplégie.

Ce n'est que très récemment (pour la plupart d'entre elles) que l'apparition de drogues, que l'on peut qualifier de "pures" a redonné de l'actualité à ce problème.

Problème d'autant plus intéressant "qu'on a vu faire des narcoses non protectrices pour des actes réflexogènes, des analgésies sans ataraxie chez les anxieux, des tranquillisants sans analgésie chez des sujets souffrant vraiment, des cocktails lytiques là où une narcose ou une analgésie (ou une narco-analgésie) aurait suffi".

Ceci nous permet de pénétrer au coeur même du sujet qui nous intéresse particulièrement : qu'est-ce qu'un narcotique pur, ou plus précisément, qu'est-ce que la narcose ?

La réponse est contenue dans ces termes : "suppression médicamenteuse(+) de l'algognosie, et de la discrimination des sensations douloureuses". La narcose serait donc un phénomène thalamo-cortical.

Cliniquement, la narcose est la "perte de conscience le sommeil médicamenteux qui enlève au sujet la connaissance de la douleur et aussi, bien entendu, le souvenir de la douleur".

Or, tous les anesthésiques usuels provoquent un certain degré de narcose, variable avec la posologie, mais à côté de cette action, ils sont doués de nombreux autres effets, non dissociables, par exemple la myorésolution et à un moindre degré, l'analgésie. L'hydroxydione, narcotique important, n'en est pas exempte, de même que l'acide eugenol-glycolique (G. 29 505), narcotique fugace, présente un effet analgésique qui se prolonge, souvent même, au-delà de la narcose.

(+) Ce qui sous entend qu'elle n'est pas réversible autrement que par l'élimination ou la métabolisation de la drogue qui la provoque.

C'est l'absence totale d'effets satellites autres que la narcose qui caractérise justement le produit dont nous voulons parler : l'Hémineurine ou Chlorethiazol ou SCTZ.

Voici ce que dit à son sujet P. HUGUENARD :

"A ma connaissance, il n'existe actuellement qu'un nar-"cotique pur, le chlorethiazol ou Hemineurine. Le sujet sou-"mis à une perfusion veineuse de ce produit perd conscience "progressivement, et son sommeil ressemble à un sommeil na-"turel, aux yeux de l'anesthésiste et aussi à ceux de l'élec-"troencéphalographiste. L'induction est d'ailleurs souvent "marquée par des baillements et des étirements, tandis que "l'élocution devient embarrassée. Le sujet est facilement tiré "de cet état par une incitation sensorielle (lumière vive, cri, "odeur irritante) au début, par une excitation douloureuse "quand le sommeil s'approfondit.

"Il s'agit bien d'une narcose pure, chirurgicalement "sans intérêt. Au coup de bistouri, tachycardie, hypertension "et surtout agitation, voire plaintes font que ce dormeur "n'est pas un anesthésié opérable. Il est intéressant alors "d'assister à la transformation de cette narcose en anesthé-"sie, simplement, par exemple, sous l'influence de quelques "milligrammes de pyrrolamidol. C'est le début de la synthèse "de l'anesthésie générale. Ajoutons-y un curarisant et la "synthèse sera pratiquement complète...

"Pratiquement il n'est pas inutile de pouvoir doser "suivant les patients et suivant les interventions, l'impor- "tance relative de la narcose et de l'analgésie".

Mais avant d'approfondir cette étude clinique : qu'est-ce que l'Hémineurine ? Quelle fut sa découverte ? Quelles sont ses propriétés ?

H I S T O R I Q U E

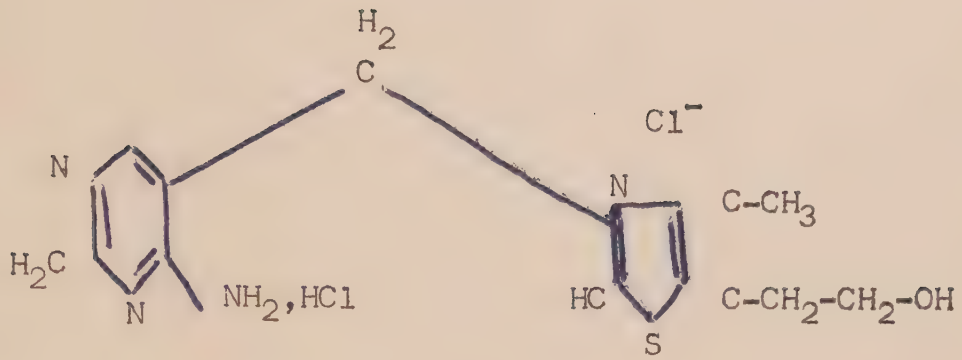
Les premiers travaux furent menés par CHARONNAT, LECHAT et J. CHARETON sur les chocs provoqués par l'injection intra-veineuse de Thiamine (Vitamine B1). Ils furent le tremplin qui permit d'aboutir à la mise au point du produit. L'essentiel de ces travaux figure dans trois mémoires parus aux "Annales Pharmaceutiques Françaises" en I953, et s'est trouvé exposé en Avril I953 à Milan lors du Congrès sur les Vitamines.

- Dans quelles conditions apparait ce choc chez l'animal ? (Concentration, pH, vitesse d'injection)

- Quelle partie constitutionnelle de la thiamine est responsable du déclenchement des phénomènes qui caractérisent le choc ?

Telles furent les 2 étapes successives.
C'est à la deuxième question que nous essayeront de répondre.

La thiamine comporte dans sa formule deux groupes chimiques distincts : l'un pyrimidique, l'autre de nature thiazolique :



Ces deux groupes de la vitamine B1 ont une action bien différente comme l'a prouvé l'expérimentation.

Voici la conclusion des recherches effectuées par MOURIQUAND et ses collaborateurs :

"Pour ne considérer que leur action sur la chronaxie "vestibulaire, la fraction pyrimidique fortement élévatrice "s'oppose à la fraction thiazolique fortement abaissante".

Ces résultats ont posé le problème de savoir si le groupe thiazolique ne se comporterait pas comme un anti-convulsivant général.

En 1957, CHARONNAT et collaborateurs, ont montré cette propriété de l'ester chlorhydrique de la partie thiazolique de la thiamine (le methyl-4-béta-chlorethyl-thiazole ou CTZ). A partir de cette base, le sel le plus stable fut retenu et désigné par les initiales de S.C.T.Z. Sa toxicité fut alors étudiée.

LABORIT, COIRAULT et coll. songèrent à en utiliser les propriétés narcotiques particulièrement pures. Leurs premiers résultats furent publiés le 30 Mars 1957, associés à une étude électro-encéphalographique (DAMASIO), concluant que le SCTZ donnait une abolition de la conscience, sans analgésie". Parallèlement, CHARONNAT, LECHAT, LEBRETON, étudiaient les propriétés pharmacodynamiques du SCTZ, en particulier sur le système nerveux central.

Le S.C.T.Z. prit de plus en plus d'intérêt, fit l'objet de nombreuses publications ; mais si médecins et psychiâtres s'y intéressèrent rapidement, très rares sont les anesthésiologistes comme PHELINE qui écrirent un texte consacré au SCTZ.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Poudre blanche ou cristaux incolores, la demi-molécule d'aneurine, ou hémineurine, possède une odeur caractéristique. Elle est fortement hydrosoluble, la dissolution présentant un pH acide (pH_3 et depuis Septembre I959 solution de C.T.Z. à pH6, moins irritante).

ETUDES EXPERIMENTALES

LA TOXICITE fut bien étudiée par CHARONNAT et collaborateurs et ce, à pH3. La concentration agit d'une manière importante sur la toxicité. Ces expériences ont donc varié en volumes injectés, la vitesse d'injection restant constante (0,1 ml par 4 sec.)

Ainsi la D.L. souris est de 236 mg/kg.

La perfusion de S.C.T.Z. à 2 % chez le lapin entraîne pour 40 mg/kg une chute de la tête ; pour 95 mg/kg une anesthésie cornéenne. La dépression respiratoire est nette chez cet animal. Cette dernière action a été confirmée par NIAUSSAT en Juin I959. La D.M.M. est très supérieure à la dose utile (635 mg/kg) ; mais celle-là varie énormément avec la concentration : ainsi, diminue-t-elle rapidement quand la concentration augmente. Aussi n'est-elle plus qu'à 58 mg/kg avec la solution à 5 %. Le penthobarbital est 20 fois plus toxique dans les mêmes conditions.

L'ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL est essentielle à connaître.

a- Très rapidement, mais d'une manière très brève, l'Hémineurine inhibe la plupart des convulsions chez l'animal. Ainsi une dose de 15 mg/kg atténue la "crise électrique" du lapin, tandis que 30 mg/kg l'abolissent complètement.

Il en est de même pour la "crise au pentetrazole" chez le lapin (15 mg/kg/30 minutes)

- La "crise à l'amydopyrine" chez le cyprin.,
- Le bémégride chez le même.
- Les convulsions à l'O2 sous pression (BROUSSOLLE)
- Les convulsions de l'isoniazide,

mais cette action n'est que transitoire.

Par contre le rat n'est pas protégé contre les convulsions par la strychnine. Seule est augmentée la durée de survie à doses de 100 mg/kg.

Les convulsions de la souris à l'insuline, ne sont guère inhibées (LECHAT et CHARETON).

Il semble que ces phénomènes soient le fait d'une inhibition sous-corticale et même corticale.

Telle est donc la 1ère action : anticonvulsivante de l'Hémineurine.

b- L'action sédative est la deuxième propriété.

- Chez l'animal normal "l'état tranquille" est,

pour la souris de 22 à 55 minutes avec des doses allant de 25 à 75 mg/kg.

- Chez l'animal excité au tartrate d'amphétamine ou à l'amonodiproprionitrile, l'effet sédatif apparait pour 25 à 50 mg/kg pendant 15 à 30 minutes. "Cet effet sédatif correspond, chez l'homme, à l'effet tranquillisant des doses faibles".

c- Effet narcotique. A la dose de 100 mg/kg environ, en solution à 2 %, par injection intrapéritonéale ou intra-veineuse, le S.C.T.Z. provoque un sommeil calme avec atonie musculaire.

La durée de ce sommeil est variable, toujours assez brève, fonction de la dose, de la voie d'administration, de l'animal d'expérience.

La perfusion intra-veineuse lente (10 mg/kg minute) de 150 mg par kg chez le lapin donne :

- l'atonie musculaire en 4 minutes ;
- l'anesthésie cornéenne au bout de 10 minutes ;
- la réapparition du réflexe cornéen après 43 minutes ;
- celle du réflexe de posture après 70 minutes.

Même au stade de narcose profonde, une incitation douloureuse provoque une réponse respiratoire. Le chien réagit de même aux excitations douloureuses.

Deux conclusions doivent être portées :

- d'une part il semble que l'Hémineurine soit dépourvue de toute action analgésique, ce que prouve la clinique ;

- d'autre part quoique rappelant une "anesthésie cornéenne apparemment terminée", elle ne semble pas posséder d'action anesthésique de surface.

d- L'Hémineurine outre ces propriétés essentielles sur le système nerveux central, présente d'autres effets sur certains centres nerveux :

- Le S.C.T.Z. présente un effet antithermique faible par action sur le centre thermorégulateur. Il peut diminuer l'efficacité d'un hyperthermisant central ; mais non pas ceux d'un hyperthermisant périphérique.

Chez le lapin, le cobaye, et surtout le rat, survient une hypothermie manifeste mais modérée avec une température ambiante de 20-22° C.

- Le centre respiratoire semble être très légèrement déprimé chez l'animal, comme le prouve chez le lapin, une perfusion veineuse lente. Celle-ci entraîne une diminution de la ventilation, en fréquence et en amplitude. Cette dépression reste très modérée chez le chien, et une augmentation de l'amplitude peut même se manifester secondairement. Il faut enfin remarquer que les morphinomimétiques conservent leurs effets dépresseurs, même sous S.C.T.Z.

Chez l'homme au contraire, la respiration n'est jamais déprimée, aux doses usuelles (LABORIT et coll.) Toute excitation périphérique se marque sur la ventilation.

- Le centre du vomissement est inhibé par le S.C.T.Z. qui entraine à 60-100 mg/kg, une protection contre les effets apomorphiniques. Cette inhibition est provisoire.

On ne connait au S.C.T.Z. aucune action émétisante. Jamais, au réveil, n'ont été mentionnés nausées ou vomissements.

- L'étude électro-encéphalographique a été inaugurée en 1957 par DAMASIO au cours d'une perfusion de S.C.T.Z. à 2 % (6 gouttes/min.) L'auteur a obtenu :

"Constamment un sommeil de profondeur variable pour des doses avoisinant 2 grammes, l'effet du produit sur l'EEG, compte tenu des variations individuelles en rapport avec le type d'organisation du tracé visible, s'est montré très univoque et extrêmement proche de celui qui est obtenu au cours de l'introduction intra-veineuse de barbiturique. Les rythmes rapides apparaissent presque instantanément sur les régions antérieures et se propagent d'avant en arrière. La durée de ce stade est extrêmement longue. La réactivité du tracé est rapidement émoussée, mais les stimuli-intrinsèques provoquent encore une activité motrice de défense extrêmement vive. Le sujet semble conserver quelques possibilités de contact sans souvenir, avec le monde environnant. Ultérieurement on voit apparaître les "spindle burst" de 14 G/s correspondant au sommeil léger puis les rives lentes, polymorphes, lorsque le patient ronfle. Il existe quelquefois des complexes K. Ultérieurement le tracé s'appauvrit et évolue vers l'aspect de "suppression burst activity" avec des oscillations lentes, irrégulières et des périodes de silence.

"Les stades de sommeil semi-profond sont plus difficiles à obtenir chez certains sujets, en particulier les névropathes. Electriquement le réveil s'effectue dans l'ordre inverse de l'endormissement avec persistance prolongée des activités rapides, accompagnant un état de subconscience labile.

"Sur le plan de l'EEG l'administration de doses progressivement croissante de S.C.T.Z. reste dans la note générale des modifications produites par les agents pharmacodynamiques agissant sur la conscience. Ceci n'est pas surprenant, car les modalités réactionnelles du cerveau que l'on peut appréhender par l'E.E.G. restent relativement univoques, si l'on admet les données des différents auteurs qui se sont intéressés aux effets électro-encéphalographiques des drogues hypnogènes ou anesthésiques, des rythmes rapides d'origine corticale, au moins au début, seraient largement conditionnés par les incitations d'une substance réticulaire mésencéphalique en état d'hyperactivité passagère. Cependant cette phase est ici particulièrement durable et s'accompagne d'une hyperactivité motrice automatique intense en réponse aux stimuli exogènes".

L'ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

Chez le chien, on observe après perfusion veineuse de 50 à 100 mg/kg une tachycardie modérée avec légère hypotension transitoire.

Chez l'homme, une tachycardie immédiate et fugace peut suivre l'injection du produit à la seringue. Le chiffre maxima de tension artérielle peut baisser inconstamment d'un ou deux centimètres de mercure ; mais l'E.C.G. reste inchangé.

On peut noter, comme au sujet de la ventilation et en réponse à des incitations périphériques, même minimes, des perturbations de fréquence du pouls, une irrégularité dans les chiffres tensionnels.

Dans ce chapitre entrent aussi certaines perturbations qu'engendre le produit sur le système veineux :

Veinospasme, oedème pariétal, sclérose à vrai dire rare, douleur parfois lors de l'injection chez des sujets au système veineux déjà altéré ; par ailleurs, d'un point de vue théorique, la facilitation de la "mise en rouleau" des hématies, favorisant la thrombose.

Or ces incidents observés avec la solution à pH3 seraient nettement diminués en fréquence avec la solution à pH 6. Ils ne sont, d'ailleurs, pas plus importants que ceux obtenus avec l'hydroxydione. D'autre part même à pH3, certaines précautions pourraient abaisser la fréquence des "veinites chimiques (ponction avec grosse aiguille, gros débit, massage, procaïne, élévation du membre perfusé. Toute injection para-veineuse interdite, si ce n'est volontairement en tissu sous-cutané lâche avec thiomucase).

Celles-ci sont traitées par pommade anti-inflammatoire ou anti-coagulante.

ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

A faible dose (50 mg/kg) on n'observe avec le S.C.T.Z. aucune modification tensionnelle aux réponses para ou sympathicomimétiques, de l'excitation du bout périphérique ou splanchnique.

Seules des doses fortes et répétées diminuent - mais de manière transitoire - l'hypertension adrénalinique sans toutefois atténuer la réponse à l'excitabilité du pneumogastrique.

Ajoutons qu'on ne retrouve aucune propriété antihistaminique au S.C.T.Z.

Cette "indifférence" d'action vis à vis du système autonome se retrouve aussi bien chez l'homme. Néanmoins, il faut noter que LABORIT et ses collaborateurs ont observé, après injection lente, et sans prémédication, un picotement des yeux et du nez, une envie d'éternuer, une sensation constrictive du nasopharynx et parfois de la sialorrhée.

Sur le muscle lisse et expérimentalement, le S.C.T.Z. présente une action semble-t-il sans conséquence clinique : l'intestin isolé du cobaye voit diminuer son tonus et son péristaltisme. En outre inhibition des effets contracturants des poisons neurotropes (histamine, acétylcholine et musculotropes (Baryum)).

ACTION SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

Encore mal connue, il faut savoir que chez l'homme, on n'observe pas d'éosinopénie notable par le S.C.T.Z.

EFFETS METABOLIQUES

Le S.C.T.Z. présente une action métabolique très importante : l'étude de la consommation d'O2, sur coupe de tissus

en appareil de Warburg, ou observée in vivo chez le chien, a montré que celle-ci variait beaucoup moins qu'avec les barbituriques mais dans le sens d'une hypo-consommation.

L'action est négligeable chez l'homme. K, Na, Mg, Ca, varient très peu tandis que la diurèse n'est guère influencée. L'excitabilité neuro-musculaire reste très peu perturbée.

ACTION DU S.C.T.Z. SUR LE MUSCLE STRIE

Elle se fait expérimentalement dans le sens d'une hypotonie. Toutefois, le S.C.T.Z. n'empêche pas la contracture du rectus abdominalis de la grenouille, engendrée par l'acétylcholine.

Chez le chat, la stimulation du sciatique continue à provoquer la contraction du soléaire et du jambier postérieur sous S.C.T.Z., alors que les curarimimétiques bloquent toujours la jonction myo-neurale.

Chez l'homme, l'hypotonie est beaucoup moins marquée on peut même parfois observer une hypertonie discrète.

Quoiqu'il en soit l'hémineurine n'a pas de propriétés curarisantes.

COMPATIBILITES, SYNERGIE, POTENTIALISATION, ANTAGONISME.

Le S.C.T.Z. se mélange sans précipiter avec la majorité des produits anesthésiologiques (phenothiazine, vitamine,

insuline, sels, curares, pethidine, etc...) seuls font exception les barbiturates.

On observe une synergie, voire même une potentialisation avec tous les narcotiques (phenobarbital par exemple).

Le S.C.T.Z. n'augmente par contre pratiquement pas l'action des analgésiques.

Les excitants centraux à action corticale sont naturellement antagonistes (caféine, bémégride, nicethamide, amphétamine).

L'HEMINEURINE EN CLINIQUE

I- Indications

Nous n'insisterons pas ici sur l'utilisation des propriétés anticonvulsivantes de l'Hémineurine, mises à profit dans le traitement du mal comitial, du petit mal, de l'épilepsie temporale, ou comme pré-médication à l'électrochoc, ni sur les effets sédatifs qui en ont fait un produit constamment, quotidiennement peut être, utilisé par les psychiâtres. Disons encore qu'il constitue un anxiolytique assez intéressant en obstétrique au cours du travail, où il ne supprime que l'algognosie à moins qu'associé à un analgésique. Il est important de savoir qu'il est sans action sur les contractions utérines.

Nous insisterons par contre beaucoup sur les effets narcotiques de l'Hémineurine qui intéressent bien plus l'anesthésiologiste.

D'une manière générale :

- Pour la première fois l'anesthésiologiste peut séparer narcose et analgésie grâce à ce produit d'action "corticale pure".

- Sur un plan purement pratique, l'intérêt de cette dis-

tinction entre narcose et analgésie est certain : en effet, certaines interventions très dolorigènes demandent davantage d'analgésie que de narcose.

A l'inverse certaines interventions particulièrement angoissantes mais peu dolorigènes, les cures de sommeil pré et post-opératoires, certains états confusionnels, peuvent nécessiter plus de narcose ou d'ataxie que d'analgésie.

Utilisant presque toujours la voie veineuse l'anesthésiste pourra ainsi fragmenter, sélectionner sa médication pour atteindre un but électif. Il pourra associer à l'Hémineurine, suivant les besoins, les cas individuels :

- une analgésie centrale (morphimimétiques, procaïne ou lidocaïne intra-veineuses) ;
- une analgésie périphérique (locale, loco-régionale, tronculaire, rachidienne) ;
- une stabilisation neuro-végétative protectrice (promazines) ;
- une myorésolution.

C'est ce que nous essaierons de montrer dans quelques observations cliniques que nous citerons plus loin.

II- Mode d'emploi

Présentation : commercialisée sous forme

- de dragées à 0,50
- de solution injectable à 2 %
- en flacon de 20 ml (0,40)
- en flacon de 250 ml (5 g)

hors commerce : ampoules de CTZ

Posologie :

- par voie orale, elle est de 0,50 à 2,50 grammes par jour ;

- par voie parentérale elle est réglée "à la demande" c'est à dire d'après les "besoins du sujet et la vitesse de métabolisation".

Cette dernière assez importante explique la nécessité d'une dose de charge parfois considérable (1,20 à 3,20 grammes chez l'adulte), soit à la seringue (flacon de 20 ml), soit par perfusion rapide.

C'est d'une façon très naturelle que le sujet s'endort (engourdissement, élocution difficile, baillement, ptosis, sommeil) avec parfois une secousse de toux ou un éternuement.

La dose d'entretien sera établie par la suite par un goutte à goutte discontinu.

III- Quelques observations cliniques d'utilisation de l'Hémineurine en anesthésie

Quelques auteurs ont publié des observations d'anesthésie avec emploi d'Hémineurine, et ceci dans de nombreux domaines:

- En obstétrique, J.R. BENNOUN, lui reconnait un effet anxiolytique au cours du travail ; le S.C.T.Z. supprimant l'algognosie sans influer sur les contractions utérines : c'est là un effet plus sédatif que narcotique.

- En Oto-Rhino-Laryngologie SUDAKA préconise l'emploi de S.C.T.Z. comme : prémédication dans les interventions banales : résection de cloison, polypectomie, amygdalectomie chez l'adulte et chez l'enfant.

Appoint d'anesthésie donnant au malade d'une part une sensation de quiétude au cours de l'acte chirurgical, au chirurgien d'autre part plus de sécurité : suppression des gaz volatils avec le bistouri électrique, récupération rapide des réflexes (chirurgie des voies aéro-digestives supérieures) Sur 19 cas, seuls 2 échecs de la perfusion d'Hémineurine sont à signaler.

- En Ophtalmologie, PESTRE, après emploi d'Hémineurine dans 23 cas de chirurgie oculaire, lui reconnait des avantages comme complément de l'anesthésie loco-régionale et pour l'opérateur (silence, sécurité, tranquillité), et pour l'opéré (pas

de souffrances, ni d'anxiété, ni d'agitation post-opératoire: le sommeil prolongé post-opératoire étant très avantageux pour la relaxation des 24 premières heures).

- En Neuro-Chirurgie, M.C. PHELINE après DELIGNE, lui accorde un intérêt tout particulier en raison de l'absence de dépression respiratoire, d'une réversibilité d'action aisément contrôlable. Le S.C.T.Z. serait indiqué non pas tant dans les interventions majeures en association avec d'autres agents anesthésiques, que dans les interventions mineures : neuro-radiologie (artériographie, encéphalographie gazeuse) petits actes courants, et plus particulièrement au cours d'anesthésie neuro-chirurgicale délicate où la conscience de l'opéré en cours d'intervention est nécessaire (cordotomie stéréotaxie, enregistrement corticographique). A propos de 2 incidents observés sur les 48 cas, PHELINE souligne la possibilité de choc sous S.C.T.Z., puisque la transmission douloureuse est conservée.

- J. de CASTRO reconnait l'action corticale pure du S.C.T.Z. qui diminuerait spasticité et nausées de certains analgésiques centraux.

Les observations cliniques faites par LABORIT au Val de Grâce (80 cas) et par P. HUGUENARD ont été les plus intéressantes du fait de la multitude des cas observés.

Les travaux que P. HUGUENARD commença en Mai 1957 portent sur 212 cas d'utilisation du S.C.T.Z. Nous tenons à lui exprimer encore toute notre gratitude pour avoir bien voulu mettre ces observations à notre disposition.

Même en tenant compte des difficultés d'approvisionnement qui forcèrent à limiter les indications, ce chiffre exprime que ce produit n'a paru utile que dans 9 à 10 % des cas (1500 opérations par an). Ceci veut dire que la drogue n'est pas d'un usage courant : "mais dans ces 10 cas sur 100 nous la considérons pour le moment sans équivalent".

La toxicité faible, quasi nulle de l'hémineurine lui confère une indication élective chez les grands vieillards 103 malades ont entre 60 et 80 ans, 13 plus de 80, 2 atteignent 90, au total 44 dépassent 75 ans (tableau I).

Age	Nombre de cas
0 - 20	7
20 - 40	37
40 - 60	52
60 - 80	103
+ 80	13

TABLEAU I

Il faut noter que 13 sujets de 80 ans et plus ont subi des interventions sanglantes sur la hanche. Dans ces interventions, l'effet narcotique du S.C.T.Z. est demeuré insuffisant, ce qui explique que l'Hémineurine n'ait pratiquement pas été employée isolément. Dans 3 cas seulement l'emploi de S.C.T.Z a été isolé : 1 traumatisme cranien, 1 brûlé, 1 cas de hoquet rebelle.

Le S.C.T.Z. a donc surtout été employé en association avec un analgésique, pour la chirurgie dolorigène essentiellement 36 cas observés se répartissant en 65 cas orthopédiques 31 cas chirurgicaux plastiques (voir tableau II).

L'analgésie utilisée ne fut centrale que dans 22 cas, périphérique dans 79 (voir tableau III).

Répartition selon l'indication

- Orthopédie..... 65
- Chirurgie Plastique..... 31
- Chirurgie sus-mésocolique..... 31
  (estomac, voie biliaire)
- Colon, rectum, grêle..... 24
- Chirurgie génito-urinaire..... 19
- Membres inférieurs, amputation etc.. 16
- Laparotomies..... 10
- Divers (2 pancréas)..... 10
- Para-Chirurgicales..... 6

  2 traumatismes craniens
  3 brûlures
  1 hoquet

TABLEAU II

Associations au S.C.T.Z.

- Neuroplégies..... 108
- Analgésie périphérique 79
- Analgésie centrale.... 22
- S.C.T.Z. seul..... 3

TABLEAU III

Les analgésiques centraux qui ont été utilisés furent en général des morphinomimétiques (pethidine, pyrrolamidol) et plus rarement une perfusion de procaïne, de lidocaïne ou d'Hostacaïne.

Leur injection a été pratiquée à doses fractionnées dans le tuyau servant à la perfusion d'hémineurine à 2 % (par exemple pour le pyrramidol mg par mg).

CAS CLINIQUES

I- HEMINEURINE ET "DIPDOL"

Observation n°1 - Mme P... : clou - plaques fémur. Femme de 84 ans en bon état général.

Prémédication : Atarase I.M. 0,200 mg

8 h 50 - Perfusion de soluté glucosé 15 %, 500 ml
Diparcol Dolosal
T.A. 13-7, Pouls 80

9 h 20 - Hémineurine 50 ml

10 h 10 - Début intervention : T.A. 8 Mx, Pouls 80
Administration d'Hémineurine de façon discontinue toutes les 20 à 30 minutes.

11 h 30 (
12 h 30 (Administration par 2 fois de Dipdol

12 h 50 : fin. T.A. 13-7, Pouls 100.

Remarque : la ventilation a été assurée par Protoxyde d'azote, oxygène à 50 %, 1 flacon sang.

L'anesthésie a été maintenue à un stade chirurgical par 4 injections d'Hémineurine de 50 ml.

Suites opératoires sans histoire.

Observation n°2 - Mme R... Anus iliaque G. Femme de 79ans opérée d'urgence.

Prémédication : Atarase 0,20 I.M

20 h 30 - Diparcol 0,025, Dolosal 0,10
Insuline 20 Unités
Dans flacon de glucosé à 15 % 500
Mise en route de la perfusion

T.A. 14-9 Pouls : 100

21 h 40 : Mise en route d'une perfusion d'Hémineurine
Début intervention
Ventilation : Protoxyde - Oxygène 50 %
T.A. 12 I/2-6, Pouls 80

23 h : Fin d'intervention - T.A. 13-8 Pouls : 80

Au total : intervention de 1 heure 10, où la narcose a été assurée par l'Hémineurine associée à l'analgésie du Dipdol Anesthésie bonne sans modification cardio-vasculaire. Suites bonnes. La même malade subira 3 mois plus tard une amputation du rectum pour néo.

II- HEMINEURINE et PALFIUM

La narcose pure de l'Hémineurine jusque là absolument incompatible avec le moindre acte chirurgical du fait de la réaction du sujet au stimulus, peut se compléter rapidement en une suffisante anesthésie chirurgicale par l'adjonction de Palfium par exemple à la dose de 1 à 4 mg, au besoin associé à un myorésolutif.

Observation n°3. M. A... Tendon greffe. Homme de 53 ans en bon état général.

Prémédication 1 Phenergan (0,05), 1 Dolosal (0,10) I/M.

9 h 40 : T.A. 12-8
Début perfusion d'Hémineurine

9 h 55 : Palfium : 1 mg
Ventilation : Protoxyde - Oxygène : 65 %

10 h 10 : arrêt Hémineurine, a reçu 250 ml
perfusion de Dextran désodé dextrosé
T.A. 13-9, pouls 75
garrot

10 h 20 incision

Toutes les 10 minutes 1 mg de Palfium.

La tension artérielle monte à 19, mais le pouls reste inchangé. La T.A. baisse brusquement au lever transitoire du garrot à 11 h 35.

12 h 30 : fin de l'intervention après lever du garrot
T.A. 16-9, pouls 75

Au total : intervention de 2 h 10 où l'anesthésie a été assurée par 1 perfusion d'Hémineurine de 250 ml au départ et 1 mg de Palfium puis entretenue par 6 mg de Palfium et Protoxyde d'azote.

III- HEMINEURINE ET ANALGESIE PERIPHERIQUE

Les analgésies périphériques complètant l'action narcotiques de l'Hémineurine ont pris de nombreuses formes :

- Anesthésie locale de contact et par infiltration pour les rhinoplasties, par exemple, "encore que dans ces cas le S.C.T.Z. n'ait pas tous les avantages du Dipdol" qui souvent a été associé à locale et Hémineurine :

Observation n°4 - Cure de Hernie crurale étranglée femme de 90 ans.

T.A. 18, pouls 85, non prémédiquée.

20 h 40 - Début perfusion glucose 15 % + Dolosal 0,080 g
Diparcol 0,20 g
Insuline 25 unités

21 h 10 - Hémineurine

21 h 15 - Protoxyde 40 %, Oxygène 60 %

21 h 30 - Arrêt Hémineurine : 1 gramme
Locale - Xylocaïne 1 %, 60 ml
Incision

22 h 35 - Fermeture. T.A. 10 de maxima, Pouls 75

Suites : lever au 2ème jour, un E.C.G pratiqué montre que cette malade est porteuse d'une légère hypertrophie ventriculaire gauche.

- Anesthésie régionale pour les hanches par exemple (blocage des nerfs fémoro-cutané, crural, obturateur, petit sciatique) ou pour la chirurgie de la main (blocage du plexus brachial).

Observation n°4 - M. R... Maladie de Dupuytren
Homme de 40 ans.

Prémédication : 1 Phenergan 0,05, 1 Dolosal 0,10 I.M. 1 Nembutal 120 mg I.R

8 h 25 - Perfusion d'Hémineurine, T.A. 11 I/2-6, Pouls 80

8 h 30 - Block plexus brachial, xylocaïne 1 % 60 cm3

8 h 55 - Incision : T.A. 11, pouls 90

9 h - Arrêt Hémineurine : 200 cc

9 h 15 - Hémineurine 50 cc

10 h 15 - Fin intervention, T.A. 10, pouls 85

Remarque : anesthésie régionale complétée par 250 cc Hémineurine ayant assuré un excellent confort au malade.

Observation n°5. M. G... Enclouage fémur G
Homme de 54 ans.

Prémédication : Atarase 0,20

9 h 10 - Mise en route perfusion Hémineurine pH2 T.A. 11-7, Pouls 110

9 h 20 - Anesthésie régionale avec Xylocaïne 1 % 80 cm3 fémoro-cutané, crural, obturateur, sciatique

10 h 5 - Arrêt Hémineurine ; glucose 15 % Protoxyde Oxygène 60 %

10 h 30 - Intervention T.A. 11 I/2, pouls 80

11 h 35 - fin

Remarque : en fin d'intervention 2 injections de D 10 mg

Observation n°6. Mme V... Abcès froid du menton. 90 ANS

Prémédication I/2 Phenergan, I/2 Dolosal.

9 h 40 - Début perfusion Hémineurine 2 %

10 h 5 - Arrêt : a reçu 100 ml d'Hémineurine
Block xyloïcaine 0,5 % ; Adrénaline 40 ml
glosso-pharyngé
plexus cervical superficiel

10 h 10 - Début intervention, T.A. 18-10 ; pouls 90
Respiration spontanée
Soluté glucosé 15 %, 40 U Insuline

10 h 50 - 50 cc d'Hémineurine

11 h 20 - Fin intervention, T.A. 17-10, Pouls 70

Remarques : suites banales.

Anesthésie régionale utilement complétée par l'Hémineurine sans modification respiratoire.

- Anesthésie rachidienne, sous arachnoïdienne ou péridurale pour la chirurgie pelvienne surtout.

Observation n°7. Mme B.. Périnée. Femme de 75 ans.

Prémédication - Phenergan, Dolosal I.M

8 h 30 - Hémineurine 2 %, 100 ml

T.A. 12-8

8 h 50 - Hémineurine 75 cc

9 h 5 - Ponction lombaire L4 L5
Novocaïne à 5 %, intra-rachidienne 0,12

9 h 10 - Intervention : T.A. 12-8, pouls 80
soluté glucosé 15 %, + 30 U Insuline

9 h 50 - Hémineurine 50 ml
10 h 10 - Hémineurine 25 ml
10 h 15 - Fin intervention, T.A. 13 I/2 - 10, pouls 90

Remarque : rachianesthésie complétant hémineurine
Aucun incident per et post opératoire

Observation 8 - Mme R... Amputation du rectum. Femme de 80 ANS - coeur sénile.

Prémédication : Atarax 0,20 I.M.

10 h 50 - Début Hémineurine 2 %
Analgésie : Protoxyde 50 %

11 h 40 - Rachianesthésie hyperbare
Novocaïne 5 %, 0,10

11 h 50 - Intervention
Sang

12 h 10 - T.A. 8 - Soluté glucosé 30 %, Insuline
Arrêt Hémineurine

12 h 30 - Hémorragie massive

13 h 40 - Arrêt intervention - T.A. 10, pouls 100

Remarque : du point de vue narcose et analgésie aucun incident. Hémorragie massive en cours d'intervention. Suites agitées mais bonnes.

Observation 9 - M E.. Clou - Plaque Fémur. Homme de 74 ANS.

Narcose : hémineurine à 2 %, complétée par ponction extradurale à la Dogliotti, NaCl 8 o/oo 40 ml puis"pantocaïne plombe"dose test 1 cm3, puis 7 cm3, puis Kolledone (PVP) pure 4 cm3 et 2 fois I/4 mg d'Atropine)

Remarque : narcose complétée par l'analgésie d'une extradurale et de protoxyde d'azote. Seul incident : petite chute tensionnelle entre réduction et incision.

Il nous faut insister sur ces dernières associations l'Hémineurine remettant en vedette les anesthésies périphériques qui dans certains cas peuvent être considérées comme les plus anodins et les meilleurs procédés d'insensibilisation.

En effet l'Hémineurine permet l'emploi plus facile de l'anesthésie locale - le confort de l'opéré devient plus grand (par exemple l'usage de l'anesthésie locale est difficile en chirurgie osseuse du fait de l'inconfort de la table orthopédique).

- L'anesthésie n'est pas compliquée outre mesure.

- Sans pour cela diminuer son plus gros atout qui est sa faible toxicité.

L'idée est née depuis longtemps d'associer une narcose aux anesthésies locales, quand ce ne serait que sous la forme préconisée par CRILE. Mais l'hésitation fut fréquente quant à savoir si on pouvait administrer du penthiobarbital à un sujet dont justement on voulait épargner le métabolisme en utilisant l'infiltration procaïnique. Cette hésitation s'explique d'autant mieux que pour le barbiturique la marge est faible entre la dose trop forte dépressive et la dose trop faible, vagotonique.

Ainsi l'hémineurine dont la toxicité est minime, qui n'a aucune action vagotonique ni dépressive, pourrait être considérée déjà comme l'hydroxydrone et sans doute mieux que cette dernière, comme un "complément idéal" de l'anesthésie périphérique.

3 autres propriétés qui lui sont attachées présentent un intérêt fondamental.

1- La faculté de passer à une anesthésie d'autre type en cas d'échec de l'anesthésie locale et ceci sans inconvénient :

Observation n°10 - M. M... Fracture de l'humérus, enclouage, Homme de 69 ans en bon état général.

Prémédication : 1 Phenergan 0,05, 1 Dolosal 0,10 I.M

9 h 30 - Hémineurine 2 %, 1 flacon 150 ml
Bloc : inefficace

9 h 45 - Arrêt Hémineurine
Passage aux barbituriques I.V : Kémithal 1 g

2- En tant qu'anticonvulsivant, elle devrait empêcher la survenue des phénomènes convulsifs propres aux anesthésies locales.

3- Exempte de toute action analgésique elle permet de mieux contrôler le cheminement, l'importance de l'anesthésie périphérique dont toute insuffisance entraîne une réaction à la douleur, par exemple le retrait d'un membre en cas de piqûre, cette réaction à la douleur, n'étant pas abolie ou même influencée par le S.C.T.Z.

Ainsi au cours de la réalisation d'une anesthésie péridurale, sous Hémineurine, il demeure possible de vérifier avec l'administration de la dose test d'anesthésique local, s'il y a ou non paraplégie autrement dit, si l'injection est intra ou extra-durale.

Par ailleurs sans action dépressive sur le système nerveux autonome, le S.C.T.Z. doit être associé aux neuroplégiques pour ce qui est de la chirurgie réflexogène (intra-péritonéale surtout). La légèreté de ses effets narcotiques sa toxicité très faible en font un complément de choix des cocktails lytiques.

IV- HEMINEURINE ET NEUROPLEGIE

Observation n°11 - Mme B... tête acrylique, femme de 80 ANS.

Prémédication : Atarase 0,20 I.M.

8 h 30 - T.A. 14-8, Pouls 95
Perfusion soluté glucosé 30 % + Insuline 40 U
+ cocarboxylase 0,20
Procaïne 1 g
Plegicil 0,02 g
Spray xylo 5 %

9 h - T.A. 10-4
Protoxyde Oxygène 6 %

10 h - incision
Hémineurine 100 ml

10 h 30 - Arrêt Plegicil - procaïne - sang
Hémineurine
Chute T.A. =40 ml soluté glucosé hypertonique 30 %

11 h et 11 h 30, 12 h - Hémineurine

11 h 40 - Plegicil - Procaïne

13 h - Arrêt intervention, broche.

Remarque : pouls faible et arythmique. Dans une 2ème intervention cette même opérée subit une réintervention pour luxation tête acrylique où l'on emploie Hémineurine et loco-régionale.

C'est pourquoi P. HUGUENARD, dans la moitié des cas l'a associé à une neuroplégie suivant la technique standard suivante :

"Comme seule prémédication :

Hydroxyzine 0,20 ou Meprotamate 0,40 I.M

"Perfusion 20-30 minutes avant l'intervention du mélange PX (Plegicil xylocaïne)

- soluté glucosé 30 %.... 250 ml
- insuline à..... 40 U
- plegicil..... 0,02 g
- xylocaïne..... 0,8 à 1,20 g

facultativement cocarboxylase... 0,20 à 0,60
pyridoxine..... 0,25
A.T.P. 0,04

Après administration d'un tiers de ce mélange, le sujet est somnolent.

La narcose est approfondie par la perfusion de quelques cm3 (50 à 150) de la solution à 2 % d'Hémineurine.
Ensuite réfrigération ou non suivant l'état du sujet, l'importance de l'intervention.

De toute façon intubation trachéale et légère hyperventilation (de préférence mécanique)."

C O N C L U S I O N

Nombreux sont les avantages de l'Hémineurine narcotique pur, d'origine vitaminique :

- toxicité extrêmement faible ;
- absence de tout effet dépresseur ;
- emploi particulièrement facile ;
- compatibilité chimique avec les drogues usuelles ;
- prix de revient relativement peu élevé.

Mais certains inconvénients ne doivent pas être méconnus :

- Les effets irritants veineux (probablement atténués par les solutions à pH 6 et en particulier par l'emploi d'Hémineurine-base ou C.T.Z. actuellement à l'étude clinique[+] P. HUGUENARD dans le service du Professeur SENEQUE.)
- La difficulté d'en trouver sur le marché.

[+] En fait la solution de C.T.Z. pur libère avec le temps du Cl (jusqu'à 12-15 %). La meilleure formule est peut être un mélange de CTZ et de SCTZ à pH 4,6

Son action uniquement narcotique lui fournit ses indications en anesthésiologie :

- en complément d'une analgésie centrale
- en complément d'une analgésie périphérique de contact par infiltration locale, régionale, tronculaire, radiculaire, médullaire ;
- en complément d'une neuroplégie.

Au total, on pourrait se demander finalement, s'il n'est pas plus simple, plus facile, aussi efficace, puisqu'il s'agit d'aboutir à l'anesthésie générale en additionnant narcose analgésie, myorésolution et protection, d'utiliser simplement un anesthésique général.

Quelle meilleure réponse donner que ces phrases de P. HUGUENARD qui confirment la place que peut occuper un "narcotique pur" :

"Je dois reconnaître qu'en pratique courante, barbituri-
"ques et anesthésiques par inhalation, conservent à juste titre
"la plus grande place. Pourtant parfois trop puissant et
"dépassant le but à atteindre, d'une pharmacodynamie complexe
"sous une apparence simple, lourdement toxique pour l'orga-
"nisme, l'anesthésique général instrument commode, mais gros-
sier, ne sera bientôt plus réservé qu'à l'apprenti-artisan,
"tandis que l'anesthésiologiste, hautement différencié,

"sélectionnera sur des critères de plus en plus précis,
"parmi des moyens de plus en plus nombreux et de plus en plus
"spécifiques les plus exactement aptes à résoudre les pro-
"blèmes de plus en plus particuliers qui lui seront soumis".

VU : LE DOYEN	VU : LE PRESIDENT	VU : LE RECTEUR
L. BINET	SENEQUE	SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

HUGUENARD P. - Narcose ataralgesic cocktail lytique. Définition et indications respectives. Tome 16, de Anesthesie Analgésie Réanimation, Masson éd.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. - Recherches sur le choc provoqué par les injections veineuses de vit. B1 Ann. Pharm. Franc. XI, pp 17-23.

HUGUENARD P. - Le S.C.T.Z. (Hémineurine Chlorethiazol). Cah. d'Anesth. VII, n°5, pp 373-394.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. - Etude chimique de l'origine du choc thiaminique. Ann. Pharm. Franç. XI, pp 26-29.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. - Recherches biologiques sur la nature du choc thiaminique. Ann. Pharm. Franç. XI, pp 735-740.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. - Etude du choc provoqué par injections intraveineuses de Chlorydrate de Thiamine. Acta Vitaminologica, 1953, Fasc. 2-3, p.91.

MOURIQUAND G., CHARONNAT R., LECHAT P., EDEL V., CHARETON J. et CHIGHIZOLA R. Thiamine et ses constituants pyrimidique et thiazolique devant l'indice chronologique vestibulaire. Comptes-rendus des Séances de l'Académie des Sciences, I953, 236, p. I396.

MOURIQUAND G., CHARONNAT R., LECHAT P., EDEL V., CHARETON J. et CHIGHIZOLA R. - Modification de l'indice chronologique vestibulaire de la Thiamine et de ses constituants pyrimidique et thiazolique sous l'influence de l'air. Comptes-rendus des Séances de l'Académie des Sciences, 1953, 236, p. 680.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. Passage d'un convulsivant à un anti-convulsivant dans la série de la Thiamine. Thérapie, I956, II, pp 261-264.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique. 1ère note. Thérapie 1957, 12, pp 68-71

CHARONNAT R., LECHAT P., CHARETON J. et VOLAT P.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique. 2ème note. Toxicité.
Thérapie, 1957, 12, pp 954-959.

CHARONNAT R., LECHAT P., CHARETON J. et VOLAT P.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique, 3ème note. Action sur le système nerveux central
Thérapie, 1958, 13, pp 1-16.

CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J.
Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique, 4ème note. Action sur le système nerveux autonome.
Thérapie, I958, 13, sous presse.

CHARONNAT R., LECHAT P., CHARETON J., LABORIT H., COIRAULT R. DAMASIO R., GAUJARD R., LABORIT G. et FABRIZY P.
Sur un type nouveau d'anesthésie chirurgicale et sur l'emploi en thérapeutique d'un dépresseur du cortex cérébral; (S.C.T.Z.)
Presse Médicale, I957, 65, p. 1051-1054.

LABORIT H., COIRAULT R., DAMASIO R., GAUJARD R., LABORIT G. et FABRIZY P.
Sur un type nouveau d'anesthésie chirurgicale et sur l'emploi en thérapeutique d'un dépresseur du cortex cérébral; (S.C.T.Z.)
Anesthésie, Analgésie, Réanimation, tome XIV, n°2, mars-avril I957, p. 384-411.

CHARONNAT R. et LECHAT P.
Ein neues Therapeutikum entwickelt auf theorestische Betrachungen über die Konstitutionsformel des Thiamine, (Aneurine).
Deutsche Therapic Kongress, Karlsruhe, I957

ROYER R., LAPORTE P. et BOURGHOUD H. (Nancy)
Action du S.C.T.Z. dans les états maniaques. 55° Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de langue française. Lyon, septembre I957. Comptes-rendus (Masson et Cie, éditeurs), p. 1051-1056

FOUKS, LAINE, LARGEAU et PAGOT (Poitiers)
Note sur l'utilisation en psychiatrie d'un nouvel hypnotique d'origine vitaminique, le S.C.T.Z. 55ème Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de langue française. Lyon, septembre I957. Comptes rendus (Masson et Cie, éditeurs), p. 1045-1050.

LABORIT H. et COIRAULT R. (Paris)
L'utilisation en clinique médicale et psychiatrique de l'action hypnogène d'un dérivé du noyau thiazolique de la Vitamine B1 : le S.C.T.Z.
La Semaine des Hôpitaux, Semaine Médicale I957, 33, n°113, p. 1704-1705.

COIRAULT R., DAMASIO R., DAVIDOU P. et BERNARD M.
Un dérivé du noyau thiazolique de la Vitamine B1, nouvelle substance à action hypnogène en thérapeutique psychiatrique (S.C.T.Z.). 55ème Congrès de Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française. Lyon, 9-14 septembre I957.
Comptes rendus (Masson édit.) p. 1057-1066.

COIRAULT R., DAMASIO R., DAVIDOU P. et BERNARD M.
Un dérivé du noyau thiazolique de la Vitamine B1, nouvelle substance à action hypnogène en thérapeutique psychiatrique (S.C.T.Z.)
Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine de Paris 1957, 161, p. 32-48.

ROYER P., BEAUDOIN M., BALLAND P., LACROIX G. et PARMENTIER A (Nancy)
Les indications du S.C.T.Z. en thérapeutique psychiatrique. Sté Médicale de Strasbourg-Nancy, séance du 16-11-1957.
Annales Médico-Psychologiques n°1. Janvier I958, p.159

CHARONNAT R., MOURIQUAND G., LECHAT P., CHARETON J., EDEL V et CHIGHIZOLA R.
Methyl-4 Chlorethyl-5-Thiazole et indice chronologique vestibulaire.
Comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences 1957, 245, p 770-773.

FOLLIN S., BALIER G., AZOULAY J., LE GUEN C. et ROBERT M.
Originalité d'action du S.C.T.Z. en thérapeutique psychiatrique. Société Médico-psychologique. Paris, Séance du 23 Décembre I957.
Annales médico-psychologiques n°1, janvier I958, p.105-15

ROYER P., BOURGHOUD H. et LAPORTE P. - S.C.T.Z. médication des états psychopathiques aigus. Société Médico-psychologique. Paris, Séance du 23 décembre I957.
Annales médico-psychologiques, n°1, janvier I958, p. 102-105.

MOURIQUAND G., LECHAT P., CHARETON J., EDEL V. et CHIGHIZOLA R
Indice chronologique du Cyprin et Methyl-4-Chlorethyl-5-Thiazole. Comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences, 1958, 246, p. 668-671.

LECHAT P. et CHARETON J.
De l'activité anti-convulsivante expérimentale aux applications thérapeutiques. Cas du S.C.T.Z. (1ère réunion internationale de Neuro-psycho-pharmacologie, Rome, septembre 1958)

LABORIT H. et COIRAULT P.
Intérêt d'un dérivé de la fraction thiazolique de la Vitamine B1 (S.C.T.Z.) en psychiatrie, faits nouveaux (1ère réunion internationale de neuro-psycho-pharmacologie, Rome, septembre 1958)

ROYER P. et coll,
Hémineurine et Epilepsie. 56ème Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, Strasbourg, Juillet 1958.

PERROUTY P., NEYRAUT M. et LANGLOIS M.
Le S.C.T.Z. dans le traitement des manifestations neuro-psychiatriques aiguës de l'alcoolisme chronique, 56ème Congrès de Psychiatrie et Neurologie de langue française, Strasbourg 1958.

LEREBOULLET et PLUVINAGE R.
Journées thérapeutiques de Paris, octobre 1958.
Comptes rendus p. 156-157 (Doin et Cie, éditeurs, Paris)

ROYER P., COLMART Ch. et RAYEL L.
Hémineurine en thérapeutique psychiatrique. Centre psychothérapique de Nancy. Société de Médecine de Nancy, 22 Janvier 1958.
Revue Médicale de Nancy, mai 1958, p. 367-370.

ROYER et coll. - Traitement de l'état de mal épileptique par l'Hémineurine. Aspects électro-encéphalographiques.
Revue Médicale de Nancy, octobre 1958, p. 725-735.

BENNOUN - Fraction thiazolique de la Vitamine B1 ou anesthésique vitaminique.
Sté française de Gynécologie, n°3, mars 1958, p. 145-47

FABBRI W. - Ricerche sulla tolleranza epatica di un nuovo preparato sedativo ed inpnotico : il "Metil-4-beta-cloretil-5-Tiazolo.
Gazzeta medica italiana. Vol. CXVII, n°9, p.387-391 (Settembre I958)

BOUDIN G., LAURAS A. et SALOMON
Le "S.C.T.Z." dans le traitement du delirium tremens.
Société française de Thérapeutique (Paris, 19 Novembre I958)

LABORIT H., COIRAULT R., DAMASIO R., GAUJARD R., LABORIT G. et FABRIZY P.
Etudes expérimentales par CHARONNAT R., LECHAT P. et CHARETON J. : S.C.T.Z. a Depressor of the Cerebral Cortex.
J. Intern. Coll. Surg. 29, 5, Mai 1958, p. 573-583.

SUDAKA -
S.C.T.Z. en O.R.L. Société d'Oto-neuro-ophtalmologie d'Alger. 24 février I959.

PHELINE C.
L'utilisation du S.C.T.Z. au cours de quelques actes neuro-chirurgicaux.
Société d'Oto-neuro-ophtalmologie d'Alger, 24 février I959

PESTRE A. -
S.C.T.Z. et ophtalmologie. Société d'Oto-neuro-ophtalmologie d'Alger, 24 février I959.

DE CASTRO J.
La valeur et les possibilités actuelles de l'anesthésie à base de dérivés hormonaux et vitaminiques.
Communication à P. HUGUENARD.

BROUSSOLE B., PERRIMOND-TROUCHET R. et LABORIT H.
C.R. Soc. Bio. 11 mai I956

DUNDEE - Brit. J. of Anaest. 30, 9, 409, I958